

ОГЛЯДОВІ СТАТТІ

УДК 591.445:57.04
© Мелешенко А.В., 2009

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОГЕНЕЗЕ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Мелешенко А.В.

Луганский государственный медицинский университет

Мелешенко А.В. Сучасні уявлення про морфогенез надниркових залоз під впливом несприятливих факторів навколишнього середовища // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №2. – С. 123-128.

В даній оглядовій статті узагальнені дані джерел літератури відносно особливостей структурно-функціональної організації надниркових залоз та механізмів направленої регуляції їх регенерації. Показана центральна роль надниркових залоз у функціонуванні двох периферичних гілок стрес-реалізуючої системи організму, яка визначає спрямованість та ефективність адаптаційних процесів в організмі до різноманітних стресорних чинників.

Ключові слова: надниркові залози, морфогенез, стрес

Мелешенко А.В. Современные представления о морфогенезе надпочечных желез под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №2. – С. 123-128.

В данной обзорной статье обобщены данные источников литературы относительно особенностей структурно-функциональной организации надпочечных желез и механизмов направленной регуляции их регенерации. Показана центральная роль надпочечников в работе двух периферических ветвей стресс-реализующей системы организма, которые определяют направление и эффективность адаптационных процессов в организме к различным стрессорным факторам.

Ключевые слова: надпочечные железы, морфогенез, стресс

Meleshchenko A.V. The modern notion about morphogenesis of suprarenal glands in the influence of unfavourable factors of environment // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №2. – С.123-128.

We generalized data of literature concerning the morphofunctional features of suprarenal glands and mechanisms of directive regulation of their regeneration. We show the central role of suprarenal glands in function of two periferal branches of stress-realization system organism, which estimate the direction and effects of adaptative processes to different stress agents.

Key words: suprarenal glands, morphogenesis, stress.

Надпочечники – парные железы внутренней секреции, расположенные в забрюшинном пространстве непосредственно над верхними полюсами почек. Играют важную роль в регуляции гомеостаза, под которым понимают свойство организма поддерживать постоянство внутренней среды в различных условиях. В многогранных связях с внешней средой организм подвергается воздействию различных по качеству и интенсивности раздражителей – стрессоров. Как известно, значительные по силе и продолжительности воздействия – стрессоры (колебания температуры, травма, инфекция, повышенная мышечная нагрузка и т.д.) наряду с адекватными нарушениями вызывают генерализованный стереотипный синдром, не зависящий от природы повреждающего агента, направленный на восстановление гомеостаза и сохранение нормальной жизнедеятельности [4,21,25].

Надпочечные железы имеют собственную соединительнотканную капсулу с выраженной волокнистостью – трехслойным строением. У многих видов млекопитающих имеется прослойка рыхлой соединительной ткани, включающая фибробластоподобные клетки, а также тонкие пучки коллагеновых и ретикулиновых волокон – внутренняя капсула, которая отделяет мозговое вещество от коркового [4, 22]. Обнаружено участие жировых клеток в структурной перестройке надпочечников, располагающихся как в виде скоплений, так и в виде единичных клеток в различ-

ные периоды постнатального онтогенеза [22]. К соединительнотканной капсуле изнутри прилежит корковое вещество, имеющее достаточно сложное строение. Корковые эндокриноциты образуют эпителиальные тяжи, ориентированные перпендикулярно к поверхности надпочечника. Промежутки между эпителиальными тяжами заполнены рыхлой соединительной тканью, по которой проходят кровеносные капилляры и нервные волокна, оплетающие тяжи.

В 1846 г. Ecker впервые описал в надпочечниках млекопитающих корковый и мозговой слой, а в 1866 г. Arnold ввел деление коркового слоя надпочечника на три зоны: клубочковую (zona glomerulosa), пучковую (zona fasciculata) и сетчатую (zona reticularis). Перечисленные зоны функционально обособлены в связи с тем, что клетки каждой из зон вырабатывают гормоны, отличающиеся друг от друга не только по химическому составу, но и по физиологическому действию. Железистые клетки коры надпочечника (адренокортикоциты) секретируют стероидные гормоны: в сетчатой зоне образуются в основном андрогены, а также эстроген, прогестерон и глюкокортикоиды, в пучковой зоне – глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортикостерон, 11-дегидро- и 11-дезоксикортикостерон), а в клубочковой – минералокортикоиды (альдостерон) [7,33,46]. Стероидные гормоны не запасаются в клетках, а образуются и выделяются непрерывно.

Многогранное регулирующее влияние корти-

костероидов на углеводный, белковый и липидный обмен, водно-электролитный баланс, функцию почек, сосудистый тонус, иммунитет, функцию центральной нервной системы, реакции организма на стресс, участие в формировании воспалительной реакции тканей свидетельствует о центральной роли коркового вещества надпочечников в процессах обеспечения жизнедеятельности в обычных условиях и в условиях адаптации к различным стрессорным факторам [2,6,27]. Влияние глюкокортикоидных гормонов в целом оценивается как угнетающее биосинтетическую активность клеток. Одной из причин, вызывающих сдвиги в обмене в сторону активации катаболических процессов, является стресс [5,16].

Рядом исследователей [1,4,7] на границе между клубочковой и пучковой зоной выделяется узкий слой мелких кубических клеток с небольшими темноокрашенными ядрами и гомогенной базофильной цитоплазмой. Это так называемая промежуточная (*zona intermedia*) или белая зона, называемая также переходной зоной, зоной компрессии или суданобойной зоной [1]. Полагают, что за счет клеток промежуточной зоны происходит обновление клеточного состава пучковой зоны. Более поздние гисторадиоавтографические исследования [10] с применением ³H-тимидина не выявили отличий клеток переходной зоны от кортикоцитов клубочковой зоны, которые отражают кардинальные процессы в клетках – активность клеточной и внутриклеточной регенерации [24]. В последние годы Mitani и сотрудники предположили, что слой клеток – белая или промежуточная зона, может быть источником пролиферации клеток для клубочковой и пучковой зон [37].

Установлено, что во всех зонах коры имеются темные и светлые клетки, которые значительно различаются по своей ультраструктуре и метаболизму РНК. Полагают, что темные клетки обладают большими функциональными возможностями и приспособлены к длительной специфической деятельности, сопряженной с выраженными биосинтетическими процессами, а светлые клетки находятся в состоянии истощения [10,11,23]. В темных клетках сильнее развита гранулярная и агранулярная плазматическая сеть, больше митохондрий, рибосом [1].

Мозговое вещество образовано скоплением сравнительно крупных клеток округлой формы – хромаффиноцитов, между которыми находятся особые кровеносные сосуды – синусоиды. Среди хромаффинных клеток выделяют две разновидности: эпинефроциты (А-клетки, адреноциты), составляющие большинство клеточной популяции мозгового вещества и вырабатывающие адреналин; норэпинефроциты (Н-клетки, норадреноциты), рассеянные в мозговом веществе в виде небольших групп, вырабатывающие норадреналин [1,7,26]. Цитоплазма клеток густо заполнена электронно-плотными секреторными гранулами. Сердцевина гранул заполнена белком, аккумулирующим секреторируемые катехоламины. Электронно-плотные хромаффинные гранулы, помимо катехоламинов, содержат пептиды – энкефалины и хромогранины, что подтверждает их при-

надлежность к нейроэндокринным клеткам APUD-системы. Кроме того, в мозговом веществе находятся мультиполярные нейроны автономной нервной системы, а также поддерживающие отростчатые клетки глияльной природы. Образование и выброс в кровь катехоламинов стимулируется при активации симпатической нервной системы.

Митотическая активность коры надпочечных желез сильно варьирует в зависимости от ряда условий: времени суток, вида, пола, возраста животных, сезона года, от характера экспериментальных воздействий и др. [3,4,5,20]. Различия, по-видимому, отражают особенности гормональной активности в пределах указанных зон [4,13]. Митотическая активность в зонах коры надпочечника самок зависит от фазы эстрального цикла. Показано существование эстроген-рецепторов в надпочечниках и их изменения после овариоэктомии [42,53]. Показано, что пол животного, гонадэктомия и половые стероидные гормоны модулируют пролиферацию в коре надпочечников [41,44]. Malendowicz и Jachimowicz [48] наблюдали увеличение включения ³H-тимидина в клетках клубочковой зоны особей женского пола, по сравнению с крысами мужского пола. С другой стороны, Chuvilina и Kirilov [35] показали высокий митотический индекс в клетках крыс мужского пола, без каких-либо различий в пучковой и сетчатой зонах. Payet и Isler [54] наблюдали не связанные с полом изменения митотической активности адренорениноктитов молодых крыс. Точно так же, McNicol и Duffy [51] продемонстрировали отсутствие взаимосвязи между пролиферацией адреноренинокортикальных клеток и полом молодых крыс.

Способность надпочечной железы к регенерации привлекает внимания исследователей на протяжении более чем ста лет. Однако лишь в последние три десятилетия явления физиологической и репаративной регенерации в надпочечниках изучаются наиболее интенсивно. Изучение регенерации желез внутренней секреции с целью выявления путей и способов направленной регуляции их регенерации принадлежит к числу кардинальных проблем современной биологии и медицины. Прогресс в совершенствовании методов исследования, применение электронной микроскопии и гистохимии позволили приблизиться к пониманию материальных основ регенерации на субмикроскопическом и молекулярном уровне.

Большинство исследователей выделяют следующие основные теории: миграционная (теория эскалации), зональная (автономности зон) и популяции стволовых клеток. Согласно миграционной теории, клетки размножаются в наружных отделах коры (клубочковой зоне), затем мигрируют в центростремительном направлении, минуя по пути рабочую фазу, после чего поступают в сетчатую зону, где на границе с мозговым веществом подвергаются деструкции [1,13]. При функциональном напряжении (регенерация, стресс и др.) создаются условия для интенсивной миграции кортикальных клеток из одного слоя в другой, в частности, из субкапсулярного слоя в клубочковую

зону и далее в пучковую зону. При исследовании физиологической регенерации коры надпочечников в обычных условиях среды с помощью гисторадиоавтографического исследования с применением ^3H -тимидина установлено, что существенное значение имеет процесс миграции кортикоцитов из клубочковой зоны в пучковую с дальнейшим превращением их в типичные кортикоциты пучковой зоны. [10,14].

Также установлено, что секреторная активность отдельных зон коры надпочечников контролируется разными факторами: пучковая и сетчатая зоны испытывают тройное влияние со стороны аденогипофиза, а функция клубочковой зоны модифицируется под действием ангиотензина II и при изменении баланса между калием и натрием. До настоящего времени были выявлены три подтипа рецепторов для ангиотензинов т.е. AT1, AT2 и AT4 [28]. AT1 рецептор был показан в качестве посредника большинства основных функций, включая ангиотензин II индуцированную вазоконстрикцию [45], пролиферацию клеток [32,40] и секрецию альдостерона [30,47,52], в то время предполагают, что AT2 играет противоположные регулирующие роли [36,39]. В надпочечниках крыс присутствуют оба AT1 и AT2 рецепторы в клетках клубочковой зоны [58], в то время как AT2 рецепторы встречаются главным образом в мозговом веществе. Данные исследования продемонстрировали влияние ангиотензина II на ткани надпочечников крыс *in vitro*. Результаты других исследований с использованием препаратов клеток надпочечных желез крыс, дают основание утверждать, что ангиотензин II ингибирует пролиферацию [29]. Решающее различие между полученными данными зависит от присутствия в препаратах соединительной ткани капсулы, которая имеет основное значение в пролиферации надпочечников [56]. Данная концепция имеет дополнительное значение в свете существующего мнения, что главная область стимулирующая пролиферацию клеток находится непосредственно под соединительной тканью капсулы. Также показан, стимулирующий эффект ангиотензина IV на активацию пролиферации клеток клубочковой зоны надпочечников интактных крыс [31]. В препубертатных крысах самцах Wright и др.(1973) обнаружили, что степень потери клеток (предположительно миграция) из клубочковой зоны составляет 0.1 клетка /100 клеток в час [60]. Предлагаемое понятие центростремительной миграции адренокортикальных клеток, подтверждается и в экспериментах McEwan [50]. Согласно зональной теории, каждая анатомическая зона имеет структурно-функциональную автономию. В обычных условиях окружающей среды основным путем клеточной физиологической регенерации коркового вещества надпочечных желез является деление дифференцированных кортикоцитов в каждой его зоне. Скорость пролиферации кортикоцитов клубочковой зоны наиболее высокая, ниже для кортикоцитов пучковой зоны и наиболее медленно пролиферативные процессы происходят в сетчатой зоне [4,5,10].

Данные гисторадиоавтографического исследова-

ния с применением ^3H -тимидина показали, что в корковом веществе надпочечных желез имеются популяции стволовых клеток, которые преимущественно локализируются в непосредственной близости от гемокapилляров. Стволовые клетки дают начало малодифференцированным клеткам, которые участвуют в регенерации кортикоцитов. Предполагают, что малодифференцированные клетки в зависимости от своей локализации образуют две группы клеток: пролиферация одной группы происходит под наружной капсулой, а другой вблизи внутренней капсулы надпочечников и в процессе дальнейшей дифференцировки преобразуются в зрелые типичные дифференцированные кортикоциты соответствующих зон [10,12]. В проведенных исследованиях с использованием 5-бром-2-деоксиуридина (BrdU) пролиферативные процессы идентифицированы в наружных отделах клубочковой зоны и капсуле надпочечных желез. Таким образом, полученные данные подтверждают, что надпочечники крыс постоянно регенерируют через пролиферацию популяции стволовых клеток в наружной части железы. Также установлено, что пролиферативные процессы усиливается под действием ангиотензина II, а высокая концентрация ионов калия и АКГГ не оказывают влияния. Полученные данные очевидно определяют только наружную часть клубочковой зоны и капсулу в качестве потенциального источника популяции стволовых клеток [38]. Несмотря на то, что существуют различные взгляды на идентичность популяции стволовых клеток, что вызывает повышенное внимание к клубочковой, пучковой и сетчатой, они согласуются с тем, что пролиферация происходит во внешней части железы, и клетки мигрируют центростремительно, претерпевая редифференциацию и развитие [50,54,59]. Несмотря на вышеперечисленные данные деление клеток в пучковой и сетчатой зонах не может быть полностью исключено, внутренние зоны вероятно имеют менее важную роль в размножении и сохранении зрелой структуры коры надпочечников крыс [38].

На течение физиологической и репаративной регенерации оказывают влияние гормоны коры надпочечников. Так, минералокортикоиды стимулируют регенерацию, а глюкокортикоиды тормозят ее. За счет усиленной инкреции глюкокортикоидов происходит снижение митотической активности в регенерирующих тканях при стрессе [19]. Однократное стрессовое воздействие вызывает активацию пучковой зоны, а сетчатая остается в состоянии покоя. Многократно повторяющиеся воздействия активируют пучковую и сетчатую зоны. Это свидетельствует о разных способах регуляции пучковой и сетчатой зон, хотя признанным регулятором и той, и другой считается АКГГ и показывает причастность сетчатой зоны преимущественно к многократно повторяющимся стрессовым воздействиям [18].

Процессы регенерации в мозговом слое надпочечника изучены недостаточно. Усиление функций мозгового слоя чаще происходит за счет увеличения клеток (гипертрофии), чем путем их деления (гиперплазии). Messier и Leblond в опытах с

введением ^3H -тимидина взрослым крысам обнаружили высокую митотическую активность клеток мозгового слоя. В.Н. Доброхотова и Р.И. Никанорова (1962) установили, что средняя величина митотического коэффициента в мозговом слое надпочечника равна 0,31%, т.е. он не ниже, чем в клубочковой зоне. Согласно данным Machemer R. и Ochlert, в мозговом веществе надпочечников отмечается диффузное распределение меченых ^3H -тимидином клеток. Но, по последним данным литературы установлено, что мозговое вещество представляет медленно обновляющуюся клеточную популяцию, регенерация которой происходит делением дифференцированных эпинефротитов и норэпинефротитов [10].

В настоящее время стресс-синдром рассматривается в рамках фенотипической адаптации организма в ответ на действие различных раздражителей. Представляя собой неспецифическую реакцию организма на стрессовое воздействие, он участвует в формировании специфического компонента адаптационного процесса – структурного системного следа [17]. Поскольку стрессорное воздействие вызывает метаболическую перестройку, затрагивающую все аспекты обмена веществ, то стресс проявляется как разветвленная системная реакция организма. Реализация общего адаптационного синдрома в организме осуществляется благодаря наличию сложной системы функциональных образований, состоящей из: неокортекса, гипоталамуса, ретикулярной формации, лимбической системы, гипофиза, надпочечников, тимуса, сердечно-сосудистой и мышечной системы, печени и др. Эта система органов участвует в формировании трех основных осей – нервной, эндокринной и нейроэндокринной, в рамках которых происходит развитие стресс-реакции. Нейроэндокринный ответ на стрессорный стимул приводит к высвобождению в кровотоке значительного количества глюкокортикоидных гормонов, играющих ведущую роль в реализации неспецифических реакций организма и вызывающих мобилизацию энергетических ресурсов [17,57].

В соответствии с данными современных исследований стресс-реализующая система состоит из центрального звена и двух периферических ветвей, которые осуществляют связь центрального звена со всем организмом. Центральное звено находится в головном мозге: в гипоталамусе и других отделах ствола мозга. Периферические ветви представлены: 1) гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью, конечным продуктом которой являются гормоны коры надпочечников – кортикостероиды, которые обеспечивают развитие компенсаторно-приспособительных, адаптивных процессов [8]; 2) симпатико-адреналовой системой, в которую входит симпатическая нервная система и хромафинные вещества мозгового слоя надпочечников и параганглиев [9], конечным продуктом этой системы являются катехоламины – норэпинефрин и адреналин, активирующие процессы гликогенолиза, липолиза, распада белков и др. Надпочечная железа является жизненно важным органом и представляет собой центральное звено двух периферических ветвей стресс-

реализующей системы организма, которые определяют направление и эффективность адаптационных процессов в организме при различных влияниях.

На основании исследований последних лет стало очевидно, что надпочечники являются главным исполнительным органом гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, занимая важное место в синтезе и действии множества цитокинов [49]. Некоторые другие клетки такие как тучные клетки (мастоцит), макрофаги, эндотелиальные клетки также играют роль в регуляции коры надпочечников и осуществлении стресс-реакции [55].

По данным Bornstein и др. [34] надпочечники могут быть стимулированы через активацию симпатической системы даже ранее достижения адекватного уровня АКТГ. В условиях хронического стресса в коре надпочечников происходит адаптация позволяющая осуществлять гиперсекрецию глюкокортикоидов даже в отсутствии возрастания АКТГ в плазме крови. Все это свидетельствует о том, что паракринные взаимодействия между корой и мозговым веществом играют важную роль в регулировании адренокортикального стероидогенеза, в ответ на действие стрессовых факторов [55]. Также паракринная регуляция осуществляется при помощи различных цитокинов и биологически активных веществ, к которым во всех зонах надпочечника имеются многочисленные рецепторы [43]. В коре надпочечников крыс продуцируется множество цитокинов ИЛ-6, ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , фактор ингибирующий миграцию макрофагов, γ -интерферон индуцирующий фактор и трансформирующий фактор роста β_1 . Так рецепторы к ИЛ-6, ФНО и фактору ингибирующему миграцию макрофагов локализованы в клубочковой зоне, а рецепторы к γ -ИФН индуцирующему фактору в пучковой и сетчатой зонах. Трансформирующий фактор роста β_1 расположен в пучковой зоне. Эндотоксин и ИЛ-1 увеличивают высвобождение ИЛ-6 и ФНО из клеток надпочечника. АКТГ, аденозин, серотонин, допамин увеличивают выделение ИЛ-6, но ингибируют высвобождение ФНО. АКТГ уменьшает содержание трансформирующего фактора роста β_1 . Вследствии этого рецепторы к цитокинам дифференцировано представлены в коре надпочечников и регуляция их осуществляется селективно. Таким образом цитокины играют аутокринную/паракринную роль в регулировании функции надпочечной железы [43].

В своих работах Г.Селье систематизировал большое количество проявлений неспецифических реакций организма на различные повреждающие факторы и доказал роль эндокринной системы в их развитии. В описании адаптационного синдрома при стрессе Г.Селье [25] сконцентрировал внимание на реакции коркового вещества надпочечника. В настоящее время считается, что в стрессовую реакцию вовлекаются также мозговое вещество и нервные сплетения надпочечника. Симпато-адреналовая система реагирует при стрессе как единое целое.

Наряду с опустошением синаптических пузырьков в симпатических нервных терминалях в сердце наступает реакция нервных терминалей в надпочечниках и резкое снижение запасов катехоламинов в их мозговом веществе. В развитии стресс-реакции наблюдается фазность. Выделяются три стадии: тревоги, резистентности и истощения. Хронический стресс в стадии истощения приводит к значительной гипертрофии и гиперфункции надпочечников, увеличению площади ядер и ширины коркового слоя и мозгового вещества, уменьшению содержания и патологическому распределению фосфолипидов, аскорбиновой кислоты и нейтральных жиров, наблюдается очаговая делипоидизация клеток пучковой зоны коры надпочечников, характерное радиальное строение клеток пучковой зоны стирается, что отражает функциональную активацию этих желез, и свидетельствует о значительном напряжении при стрессе адаптивно-компенсаторных процессов [15,16].

Согласно современным представлениям, реакции организма на стресс являются сложным многозвеньевым процессом, который включает как нервный, так и эндокринный компоненты. Надпочечники являясь точкой приложения всех регуляторных механизмов, играют особое значение в реализации общего адаптационного синдрома, так как именно гормоны коры надпочечников оказывают непосредственное влияние на метаболические процессы, лежащие в основе различных приспособительных реакций [4,25].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Артишевский А.А. Надпочечные железы. – Минск: Беларусь, 1977. – 125 с.
2. Бреславский А.С. Патологическая анатомия желез внутренней секреции / А.С. Бреславский, В.М. Гордиенко. – Киев: Здоров'я, 1974. – 144 с.
3. Быстренина Н.Г., Поддерюгина Г.И. Суточные изменения числа митозов и клеток, синтезирующих ДНК, в тканях молодых крыс / Н.Г. Быстренина, Г.И. Поддерюгина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1976. – Т. LXXXII, № 11. – С. 1369–1371.
4. Войткевич А.А. Регенерация надпочечной железы / А.А. Войткевич, А.И. Полуэктов. – М.: Медицина, 1970. – 197 с.
5. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма. – Минск: Наука и техника, 1989. – 223 с.
6. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. – М.: Медицина, 1988. – 284 с.
7. Гордиенко В.М. Ультраструктура желез эндокринной системы / В.М. Гордиенко, В.Г. Козырицкий. – Киев: Здоров'я, 1978. – 288 с.
8. Зозуля Ю.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – К.: Наукова думка, 1997. – 420 с.
9. Зорькин А.А. Гипофизарно – адреналовая система и метаболизм при шоке / А.А. Зорькин, В.И. Нигуляну. – Казань: Штетиница, 1977. – 242 с.
10. Каширина Н.К. Морфогенез надпочечниковых залоз за звичайних умов середовища та під впливом гіпертермії: Автореф. дис. ... доктора мед. наук / Луганський держ. мед. ун-т. – К., 1996. – 44 с.
11. Каширина Н.К. Электронно-автордиографическое исследование синтеза РНК в темных и светлых клетках надпочечников // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1988. – Т. CV, Вып. 1. – С. 108 - 110.
12. Каширина Н.К. Ультрамикроскопическая и морфофункциональная основы новой теории регенерации коры надпочечников // Таврический медико-биол. вестник. – 2002. – Т. 5, №3 – С. 93-97.
13. Кириллов О.И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. – М.: Наука, 1977. – 120 с.
14. Ковешников В.Г. Физиологическая регенерация надпочечников (гистордиографическое исследование) / В.Г. Ковешников, Н.К. Каширина // Морфология. – 1994. – Т. 106, в. 1–3. – С. 170–175.
15. Кресюн В.И. Особенности влияния психотропных средств на структурно – функциональное состояние надпочечников интактных и стрессированных животных / В.И. Кресюн, Я.В. Рожковский // Проблемы эндокринологии – 1992. – Т. 38, №3 – С. 41 - 44.
16. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
17. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшеничкова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
18. Обут Т.А. Сетчатая зона коры надпочечников и регуляция ее активности при стрессовых воздействиях // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1992. – № 4. – С. 108 - 112.
19. Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1982. – 656 с.
20. Перт В.К. Сезонная динамика митотической активности клеток аденогипофиза и в коре надпочечника у крыс в норме и при реакции стресса // Арх. анат. – 1983. – Т. 85, вып. 12. – С. 81 - 86.
21. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24-31.
22. Пшуква А.А. Морфология стромальных структур надпочечника / А.А. Пшуква, А.Х. Урусамбетова // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 104.
23. Саркисов Д.С. Приспособительная перестройка биоритмов / Д.С. Саркисов, А.А. Пальцин, Б.В. Вторин. – М.: Медицина, 1975. – 184 с.
24. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов, А.И. Аруин, А.Г. Бабаева и др. – М.: Медицина, 1987. – 448 с.
25. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1982. – 127 с.
26. Хамидов Д.Х. Надпочечная железа / Д.Х. Хамидов, А.А. Войткевич, К.А. Зуфаров. – Ташкент: Фан., 1966. – 367 с.
27. Хамидов Д.Х. Нейро-эндокринная система при экспериментальных воздействиях на организм / Д.Х. Хамидов, К.А. Зуфаров. – Ташкент: Фан., 1971. – 332 с.
28. Angiotensin II receptors: protein and gene structures, expression and pathological involvements / E. Clauser, K.M. Curnow, E. Davies et al. // Eur. J. Endocrinol. – 1996. – Vol. 134. – P. 403-411
29. Angiotensin II stimulates protein synthesis and inhibits proliferation in primary cultures of rat adrenal glomerulosa cells / M. Otis, S. Campbell, M.D. Paget et

- al. // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – P. 633–642.
30. Angiotensin II stimulates both aldosterone secretion and DNA synthesis via type 1 but not type 2 receptors in bovine adrenocortical cells / A. Tanabe, M. Naruse, K. Arai et al. // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 1998. – Vol. 21. – P. 668 – 672.
31. Angiotensins II and IV stimulate the rat adrenocortical cell proliferation acting via different receptors / M. Pawlikowski, A. Gruszka, S. Mucha et al. // *Endocr. Regul.* – 2001. – Vol. 35. – P. 139-142.
32. Baker K.M. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells / K.M. Baker, J.F. Aceto // *Am. J. Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – P. 610-618.
33. Besser G.M. Clinics in Endocrinology and Metabolism / G.M. Besser, L.H. Ress // *The Pituitary-Adrenocortical Axis*. W.B. Saunders Co. – 1985. – Vol. 14. – No. 4.
34. Bornstein S.R. Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland / S.R. Bornstein, M. Ehrhart-Bornstein, W.A. Scherbaum // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 36(6). – P. 520-533.
35. Chuvilina O.Y. Mitotic index and cell nuclear volume of zona fasciculata externa in process of postnatal growth of rat adrenals / O.Y. Chuvilina, O.I. Kirillov // *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* – 1977. – Vol. 91. – P. 378-382.
36. De Gasparo M. The AT2 receptor: fact, fancy and fantasy / M. De Gasparo, H.M. Siragy // *Regul. Pept.* – 1999. – Vol. 81 – P. 11-24.
37. Development of functional zonation in the rat adrenal cortex / F. Mitani, K. Mukai, H. Miyamoto et al. // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140. – P. 3342–3353.
38. Distribution of extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 in the rat adrenal and their activation by angiotensin II / H. McNeill, E. Whitworth, G. P. Vinson et al. // *Journal of Endocrinology*. – 2005. – Vol. 187. – P. 149–157. Online version via <http://www.endocrinology-journals.org>
39. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor / T. Ichiki, P.A. Labosky, C. Shiota et al. // *Nature*. – 1995. – Vol. 377. – P 748-50.
40. Gill G.N. Angiotensin stimulation of bovine adrenocortical cell growth / G.N. Gill, C.R. Ill & M.H. Simonian // *PNAS*. – 1977. – Vol. 74. – P. 5569–5573.
41. Gonadal steroid replacement reverses gonadectomy-induced changes in the corticosterone pulse profile and stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity of male and female rats / J.V. Seale, S.A. Wood, H.C. Atkinson et al. // *J. Neuroendocrinol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 989.
42. Influence of sex and gonadectomy on sex steroid receptors in rat adrenal gland / R.S. Calandra, I. Luthy, L. Finocchiaro et al. // *J. Steroid. Biochem.* – 1980. – Vol. 13. – P.1331-1335
43. Judd A.M. Cytokine expression in the rat adrenal cortex // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – Vol. 6-7, № 30. – P. 404-410.
44. Kasprzak A. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXI. The effects of gonadectomy and testosterone or estradiol replacement on mitotic activity of the rat adrenal cortex. / A. Kasprzak, B. Lesniewska, L.K. Malendowicz // *Exp. Clin. Endocrinol.* – 1986. – Vol.87 – P 26-30.
45. Katz A.M. Angiotensin II: hemodynamic regulator or growth factor? // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1990. – Vol. 22. – P. 739-747.
46. Keller-Wood M.E. Corticosteroid inhibition of ACTH / M.E. Keller-Wood, M.F. Dallman // *Secretion. Endocr. Rev.* – 1984. – Vol. 5\1, – P. 1-24.
47. Lumbers E.R. Angiotensin and aldosterone // *Regulatory Peptides*. – 1999. – Vol. 80. – P. 91-100.
48. Malendowicz L.K. Sex difference in adrenocortical structure and function. XI. Autoradiographic studies on cell proliferation and turnover in the adrenal cortex of the male and female rat and its dependence on testosterone and estradiol / L.K. Malendowicz, B. Jachimowicz // *Cell. Tissue. Res.* – 1982. – Vol. 227. – P. 651-657.
49. Marx C. Regulation of adrenocortical function by cytokines—relevance for immune-endocrine interaction / C. Marx, M. Ehrhart-Bornstein, W.A. Scherbaum // *Hormone Metab. Res.* – 1998. – Vol. 30, № 6-7. – P. 416-420.
50. McEwan P.E. Control of adrenal cell proliferation by AT1 receptors in response to angiotensin II and low-sodium diet / P.E. McEwan, G.P. Vinson & C.J. Kenyon // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 276. – P. 303–309.
51. McNicol A.M. A study of cell migration in the adrenal cortex of the rat using bromodeoxyuridine / A.M. McNicol, A.E. Duffy // *Cell Tissue Kinet.* – 1987. – Vol. 20. – P. 519 - 526.
52. Mulrow P. The adrenal renin-angiotensin system – a local hormonal regulator of aldosterone production / P. Mulrow & R. Franco-Saenz // *Journal of Hypertension*. – 1996. – Vol. 14. – P. 173–176.
53. Oestrogen receptors in the rat adrenal gland / R.S. Calandra, O. Naess, K. Purvis et al. // *J. Steroid. Biochem.* – 1978. – Vol. 9. – P. 957-962.
54. Payet N. Effect of ACTH on the proliferative and secretory activities of the adrenal glomerulosa / N. Payet, J.G. Lehoux & H. Isler // *Acta Endocrinologica*. – 1980. – Vol. 93. – P. 365–374..
55. Pignatelli D. Direct effects of stress on adrenocortical function / D. Pignatelli, M.M. Magalhaes, M.C. Magalhaes // *Horm. Metab. Res.* – 1998. – Vol. 30, № 6-7. – P. 464 - 474.
56. Proliferation of capsular stem cells induced by ACTH in the rat adrenal cortex / D. Pignatelli, J. Ferreira, P. Vendeira et al. // *Endocrine Research*. – 2002. – Vol. 28. – P. 683 – 691.
57. Sapolski R.M. How do glucocorticoid influence stress responses. Integrat permissive, suppressive, stimulatory preparative action / R.M. Sapolski, L.M. Romero // *Endocrine Res.* – 2000. – Vol. 22, N 1. –P. 55 - 89.
58. Short- and long-term effects of angiotensin II on the rat adrenal zona glomerulosa. A coupled stereological and enzymological study / G.G. Nussdorfer, A. Kasprzak, G. Mazzocchi et al. // *Experimental Clinical Endocrinology* – 1986. – Vol. 88. – P. 158 – 164.
59. Wright N.A. Cell proliferation in the prepubertal male rat adrenal cortex: an autoradiographic study // *Journal of Endocrinology*. – 1971. – Vol. 49. – P. 599 – 609.
60. Wright N.A. An attempt to demonstrate cell migration from the zona glomerulosa in the prepubertal male rat adrenal cortex / N.A. Wright, D. Voncina & A.R. Morley // *Journal of Endocrinology*. – 1973. – Vol. 59. – P. 451–459.

Надійшла 19.02.2009 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко